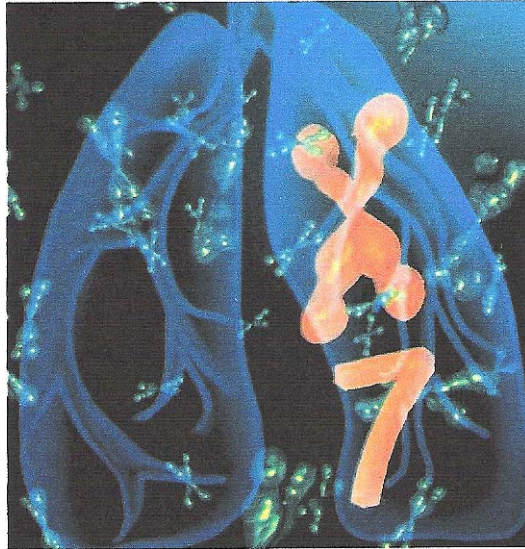


# **CYSTISK FIBROSE RELATERT DIABETES**

## **INDIKASJONER FOR INSULINBEHANDLING**



**LITTERATURSTUDIE**  
**AV**  
**STUD. MED.**  
**KHALID HAMEED KHAN**  
**KULL V02**

**VEILEDERE**  
**PROFESSOR OLE HENNING SKJØNSBERG**  
**OG**  
**OVERLEGE PÅL LEYELL FINSTAD**

# **INNHOLDSFORTEGNELSE**

<b>ABSTRACT</b>	<b>s. 4</b>
<b>1. INNLEDNING</b>	<b>s. 5</b>
1.1 PROBLEMSTILLING	s. 5
1.2 KASUISTIKK	s. 5
1.3 MÅL FOR OPPGAVEN	s. 6
1.4 METODE	s. 6
<b>2. CYSTISK FIBROSE</b>	<b>s. 7</b>
2.1 INTRODUKSJON	s. 7
2.2 EPIDEMIOLOGI	s. 7
2.3 GENETIKK	s. 7
2.4 PATOFYSIOLOGI	s. 8
2.5 KLINIKK	s. 9
2.5.1 RESPIRASJONSSYSTEMET	s. 9
2.5.1.1 Lunger	s. 9
2.5.1.2 Nese og bihuler	s. 11
2.5.2 FORDØYELSESSYSTEMET	s. 11
2.5.2.1 Pankreas	s. 11
2.5.2.2 Lever og galleveier	s. 12
2.5.2.3 Gastrointestinaltraktus	s. 12
2.5.3 SVETTEKJERTLER	s. 12
2.5.4 INFERTILITET	s. 13
2.6 DIAGNOSE	s. 13
2.7 BEHANDLING	s. 14
2.8 ERNÆRING	s. 14
2.9 PROGNOSE	s. 15
<b>3. DIABETES MELLITUS</b>	<b>s. 15</b>
3.1 DEFINISJON	s. 15
3.2 INSULINETS FYSIOLOGI	s. 15
3.3 KOMPLIKASJONER	s. 16
3.4 KLASSIFISERING	s. 16
3.4.1 DIABETES MELLITUS TYPE 1	s. 16
3.4.2 DIABETES MELLITUS TYPE 2	s. 17
3.4.3 SVANGERSKAPSDIABETES	s. 17
3.4.4 CYSTISK FIBROSE RELATERT DIABETES	s. 17
3.5 DIAGNOSE	s. 17
3.6 KLINIKK	s. 18
3.7 SENKOMPLIKASJONER	s. 18
3.8 BEHANDLING	s. 19

<b>4. CYSTISK FIBROSE RELATERT DIABETES MELLITUS</b>	<b>s. 19</b>
4.1 INTRODUKSJON	s. 19
4.2 EPIDEMIOLOGI	s. 19
4.3 PATOFYSIOLOGI	s. 20
4.4 RISIKOFAKTORER	s. 20
4.5 DIABETES KOMPLIKASJONER	s. 20
4.6 BETYDNING AV CFRD FOR CYSTISK FIBROSE PASIENTER	s. 21
4.7 DIAGNOSE	s. 21
4.8 BEHANDLING	s. 22
<b>5. RESULTATER</b>	<b>s. 22</b>
5.1 INNLEDNING	s. 22
5.2 KLINISK STATUS VED PREDIABETES OG CFRD	s. 23
5.3 INSULIN, PREDIABETES OG CFRD	s. 24
5.4 HVORFOR FØRER INSULINMANGEL TIL REDUSERT KLINISK STATUS?	s. 24
5.5 EFFEKT AV INSULINBEHANDLING VED PREDIABETES OG CFRD	s. 25
<b>6. DISKUSJON</b>	<b>s. 27</b>
<b>7. KONKLUSJON</b>	<b>s. 28</b>
<b>8. REFERANSELISTE</b>	<b>s. 29</b>

## **ABSTRACT**

**BACKGROUND:** Diabetes is a common complication in adults with cystic fibrosis. Patients with cystic fibrosis experience a deteriorating pulmonary function and nutritional status in the period preceding onset of diabetes. Insulin improves pulmonary function and nutritional parameters in patients with cystic fibrosis-related diabetes.

**OBJECTIVE:** Review literature in order to investigate the influence of insulin on pulmonary function, nutrition and clinical status in patients with cystic fibrosis prior to onset of diabetes, and evaluate recommendations for such treatment.

**METHODS:** This assignment is based on a review of relevant studies in the Pubmed database.

**RESULTS:** There is to date no large controlled studies investigating influence of insulin in cystic fibrosis patients prior to onset of diabetes.

**CONCLUSIONS:** There is to date no conclusive data regarding influence of insulin in cystic fibrosis patients during the period preceding onset of diabetes. Treatment with insulin during this phase of the disease has to be considered individually.

# **1. INNLEDNING**

## **1.1 PROBLEMSTILLING**

De siste tiårs enorme utvikling innen medisinen har økt levealderen for individer født med cystisk fibrose (CF) betraktelig. Men den økte levealderen har ført til at CF-pasienter opplever flere komplikasjoner knyttet til sin sykdom. Diabetes er en slik komplikasjon som fører til økt morbiditet og mortalitet hos CF-pasienter. I tillegg til risikoen for senkomplikasjoner, medfører cystisk fibrose relatert diabetes (CFRD) til en forverring av den kliniske tilstanden hos CF-pasienter uavhengig av diabetesrelaterte komplikasjoner. For å kunne redusere risikoen for dårlig ernæringsstatus og redusert lungefunksjon som er knyttet til CFRD og forbedre livskvaliteten hos pasientene på sikt, er det derfor viktig å tidlig oppdage og dermed behandle denne sykdommen.

For å kunne diagnostisere CFRD tidlig og starte adekvat behandling, er det nødvendig med tilstrekkelig screening og klare diagnostiske retningslinjer. Kriteriene for screening av CF-pasienter for diabetes og mål for hyperglykemi, som brukes på nåværende tidspunkt, er hovedsakelig hentet fra pasienter med diabetes uten CF. Hvorvidt CF-pasienter kan sammenliknes med denne pasientgruppen er usikkert. Hos pasienter med CF er det en del faktorer som påvirker glukoseverdiene slik at de svinger opp og ned over tid og kompliserer diagnostikken av diabetes.

Pasienter med CF som får diagnostisert diabetes, gjennomgår en forverring av sin kliniske tilstand i tiden før diagnosen diabetes stilles. Det er derfor grunn til å mistenke at patologi i endokrin pankreas hos CF-pasienter ikke utelukkende påvirker glukose-homeostasen, og at oppstart av insulinbehandling også er påkrevd ved andre indikasjoner, som f.eks. under "prediabetes" når insulinnivået er synkende og glukoseintoleransen økende. Dette kommer til uttrykk som økt protein nedbrytning, vekttap og muligens flere lungeinfeksjoner. Per dags dato er CFRD med fastende hyperglykemi den eneste glukoseintoleranse-kategorien der det er indisert med insulinbehandling (se senere).

Pga. forskjellene mellom CFRD og diabetes hos ellers friske personer er det derfor både behov for å:

- 1. Kartlegge om tidlig insulinbehandling forbedrer den kliniske tilstanden hos CF-pasienter før de utvikler diabetes.**
- 2. Bestemme indikasjonene for oppstart av tidlig insulinbehandling hos CF-pasienter.**

Det er dette jeg vil konsentrere meg om i denne litteraturstudien.

## **1.2 KASUISTIKK**

For å sette problemstillingen i sammenheng med den kliniske hverdagen har jeg valgt ut denne kasuistikken:

30 år gammel kvinne. Plaget med hoste med ekspektorat, dyspnoe og feberepisoder fra 14-årsalderen. Får sendiagnostisert cystisk fibrose to år senere på grunnlag av symptomer og positiv svettetest. Hun er pankreassuffisient, men har en uttalt lungesykdom med betydelig

innskrenket lungefunksjon. FEV<sub>1</sub> og FVC har de senere år ligget henholdsvis rundt 40 % og 50 % av forventet. Hennes største problem opp gjennom årene har vært residiverende luftveisinfeksjoner og redusert ernæringsstatus med lav BMI. Dette har krevd utallige antibiotika kurer og flere sykehusinnleggelser. Hun er kronisk infisert med *S. aureus*.

Sist vår opplevde hun hyppige residiverende luftveisinfeksjoner og vekttap, og det ble diagnostisert diabetes ved peroral glukosebelastning (plasmaglukose to timer etter peroral glukosebelastning=11,6 mmol/L). Fastende blodglukose var imidlertid normal. Det ble startet med lavdose langtidsvirkende insulin en gang daglig, men dette sluttet hun med utover sommeren da hennes kliniske tilstand ble bedre. Utover høsten har hun igjen hatt luftveisinfeksjoner og fastende blodglukose har svingt mellom 4 mmol/L og 9 mmol/L. Hun har opplevd fall i lungefunksjon og vekttap.

Spørsmålet har vært om hun bør behandles med insulin selv om hennes fastende blodglukose i gode sykdomsperioder har vært under diabetesgrensen, med tanke på å forbedre hennes lungefunksjon og hindre vekttap.

### **1.3 MÅL FOR OPPGAVEN**

Målet med denne obligatoriske oppgaven i medisinstudiet er først og fremst å gjøre studentene bedre kjent med vitenskapelige arbeidsmetoder, gi dem erfaring i å innhente den beste informasjonen som er tilgjengelig på et felt og å trene dem opp i å fremstille slik kunnskap. Det andre målet er det rent faglige, å la studentene fordype seg i et tema av interesse.

Gjennom arbeidet med denne oppgaven har jeg fått en helt annen forståelse for forskningsarbeid. Jeg har oppdaget nye kilder til medisinsk kunnskap og blitt mye flinkere til å innhente slik kunnskap. Ved å skrive om cystisk fibrose har jeg lært mye mer enn det jeg hadde håpet på før jeg begynte med denne oppgaven. Denne sykdommen berører store deler av indremedisinen, genetikk og cellebiologi, og til tider har det vært vanskelig å begrense studie av litteratur til den snevre problemstillingen. Cystisk fibrose er virkelig en meget spennende og lærerik sykdom.

Denne oppgaven inneholder en generell del som tar for seg cystisk fibrose, diabetes og CFRD, og en del som omhandler selve problemstillingen. Slik kan alle som leser oppgaven få den bakgrunnskunnskapen som er nødvendig for å sette seg inn i problemstillingen. På denne måten kan oppgaven også leses av personer som bare er interessert i å lære om cystisk fibrose og diabetes, uten å gå inn i selve problemstillingen.

### **1.4 METODE**

Denne oppgaven er utelukkende basert på en litteraturgjennomgang. Alle artiklene som er gjennomgått er hovedsakelig hentet fra *Pubmed*. Jeg har lett etter relevante artikler i *Cochrane* og *UpToDate*, men fant ingen i disse databasene som var i tillegg til de i *Pubmed*. I tillegg har jeg brukt de samme søkeordene i *Google* som jeg har brukt i *Pubmed*. Alle artiklene jeg fant på denne måten og som jeg har brukt, finnes i *Pubmed*. I tillegg har jeg brukt artikler som det er blitt referert til i konsensusrapporter.

## 2. CYSTISK FIBROSE

### 2.1 INTRODUKSJON

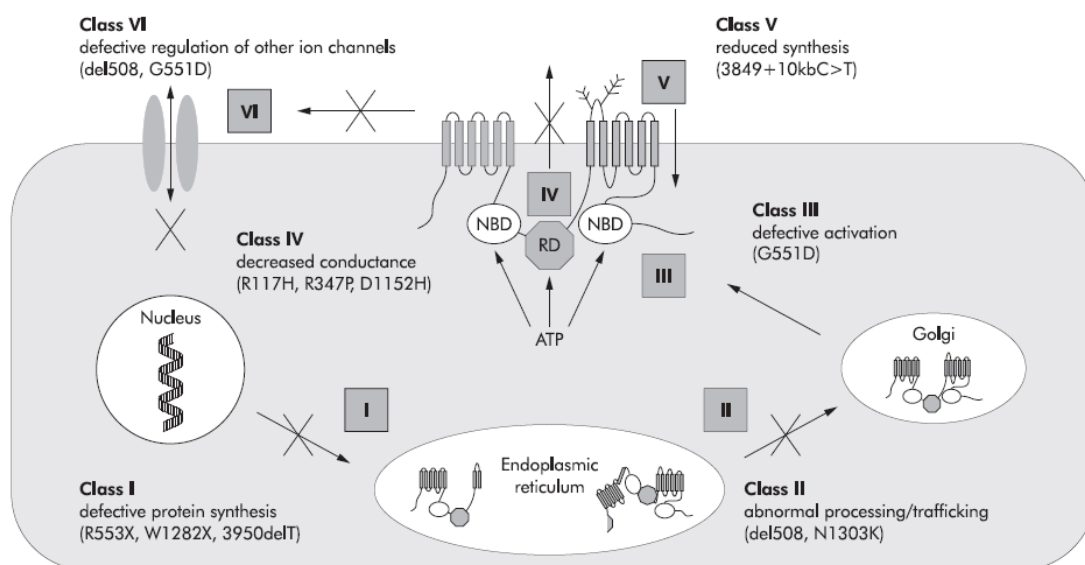
Cystisk fibrose er en av de vanligste autosomal recessivt arvelige sykdommene i den kaukasiske befolkningen. Den er sjelden hos den asiatiske og svarte befolkningen. CF fører til defekt i de sekretoriske prosessene i alle kroppens eksokrine kjertler. Dette resulterer i dannelse av vannfattig mukos med høy viskositet som blokkerer bl.a. luftveiene og utførselsgangene i pankreas. Residiverende luftveisinfeksjoner og pankreassvikt er derfor to av de viktigste kliniske manifestasjonene hos pasienter med CF. Lungesykdom er ansvarlig for det meste av morbiditeten og nesten all mortalitet ved CF.

### 2.2 EPIDEMIOLOGI

Ifølge tall fra cystisk fibrosetiftelsen i USA blir 1 av 3200 hvite født med CF (1). Innsidensen hos den svarte og asiatiske befolkningen er henholdsvis 1 av 15000 og 1 av 31000. I Norge finnes det per 31.12.2005 253 personer med diagnosen cystisk fibrose (personlig meddelelse, overlege Pål L. Finstad). Halvparten av disse er over 18 år.

### 2.3 GENETIKK

Cystisk fibrose er forårsaket av defekt i genet som koder for *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). Dette er et transmembranprotein som danner klorid kanal i den apikale membranen av epitelceller som kler luftveier, duktuli i pankreas, svettekjertler, tarm, galleganger og ductus deferens. CFTR genet ligger på den lange armen av kromosom 7. Mer enn tusen mutasjoner i dette genet som forårsaker sykdom er identifisert (2).



**Figur 1:** Mekanismene bak og konsekvensene av defekt eller manglende produksjon av CFTR-proteinet i (3).

De forskjellige mutasjonene i CFTR-genet inndeles i seks klasser avhengig av hvilken effekt de har på proteinets funksjon (4). Den vanligste mutasjonen på verdensbasis er  $\Delta F508$  og tilhører klasse 2 (se nedenfor). Omtrent 70 % av CF-pasientene på verdensbasis har denne mutasjonen. Denne innebærer deleksjon av tre nukleotider ved posisjon 508 som fører til tap av

fenylalanin fra den 1480 aminosyre lange proteinet. De fem vanligste mutasjonene i Norge er:  $\Delta F508$ , R117H, R117C, 4005+2T→C og 394delTT (5). Mutasjonene inndeles i følgende klasser:

- Klasse 1 - tap av klorid kanaler (defekt proteinsyntese)
- Klasse 2 - tap av klorid kanaler (mangelfull prosessering av proteinet i ER)
- Klasse 3 - redusert netto klorid transport aktivitet
- Klasse 4 - redusert transportevne, gir mild fenotype
- Klasse 5 - redusert antall CFTR, gir mild fenotype
- Klasse 6 - affiserer CFTR-proteinets regulering av andre ionekanaler

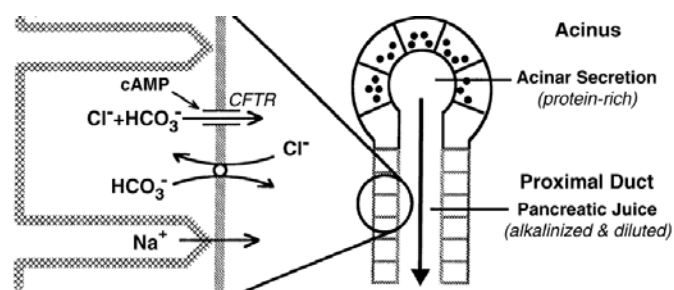
**Figur 2:** Inndeling av mutasjonene i CFTR-genet i forskjellige klasser avhengig av funksjonen til CFTR-protein.

## 2.4 PATOFYSIOLOGI

CFTR-genet koder for cAMP-avhengige  $\text{Cl}^-$ -kanaler som er transmembran-glykoproteiner ansvarlige for transport av  $\text{Cl}^-$ -ioner over cellemembranen i epitelceller. Mutasjon i CFTR-genet fører enten til manglende produksjon av proteiner eller produksjon av defekte proteiner. Dette fører til at cellemembranen blir impermeabel for  $\text{Cl}^-$ -ioner.

Resultatet av defekte  $\text{Cl}^-$ -kanaler er imidlertid vevsspesifikk. I svettekjertlene er konsentrasjonen av  $\text{Na}^+$  og  $\text{Cl}^-$  som frigjøres til lumen normal, men epitelcellene som kler kjertelgangene er impermeabel for  $\text{Cl}^-$ . Dette fører til at den normale reabsorpsjon av  $\text{Cl}^-$  og den medfølgende  $\text{Na}^+$  reabsorpsjonen ikke skjer. Derfor er det høy konsentrasjon av NaCl i svetten hos CF pasienter (figur 4).

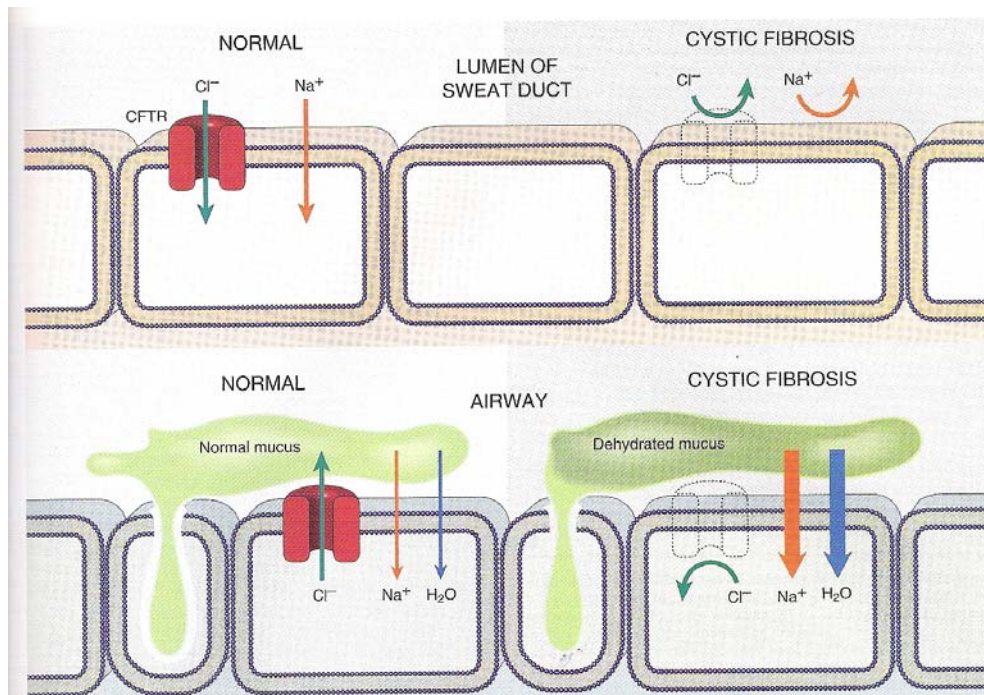
De eksokrine kjertlene i pankreas skiller ut et proteinrikt sekret. Epitecellene i utførselsgangene fortynner dette sekretet og gjør det mer alkalisk. Defekte  $\text{Cl}^-$ -kanaler fører til nedsatt frigjøring av  $\text{HCO}_3^-$  og  $\text{H}_2\text{O}$  fra epitelcellene (6). Dermed blir sekretet i utførselsgangene mindre alkalisk og mer viskøst enn normalt. Viskøst sekret tilstopper utførselsgangene i pankreas (figur 3).



**Figur 3:** Illustrasjonen viser CFTR-proteinets rolle i pankreas. CFTR er ansvarlig for sekresjon av bikarbonat og klor inntil lumen av utførselsgangene. Sekresjon av anionene bidrar til sekundær sekresjon av  $\text{H}_2\text{O}$  gjennom vannkanaler i cellemembranen (ikke vist) og inntil lumen av utførselsgangene (6).



Mekanismen for patologi i luftveiene er annerledes. Normalt luftveiseepitel frigjør  $\text{Cl}^-$  ut i lumen ved hjelp av cAMP-avhengige  $\text{Cl}^-$ -kanaler. Hos pasienter med CF er denne frigjøringen av  $\text{Cl}^-$  opphevet eller nedsatt. Dysfunksjon i CFTR fører også til nedsatt regulering av ionekanaler for natrium i cellemembranen. Dette fører til unormalt høyt absorpsjon av  $\text{Na}^+$  fra lumen av luftveiene. Den høye konsentrasjonen av  $\text{Na}^+$  og  $\text{Cl}^-$  inne i epitelcellene fører til at vann trekkes inn i cellene ved osmose. Dermed blir vanninnholdet av mukus som dekker epitelcellene redusert. Denne dehydreringen resulterer i nedsatt ciliefunksjon og akkumulering av viskøst mukus i luftveiene. Dette gir obstruksjon og disponerer for luftveisinfeksjoner (figur 4).



**Figur 4:** Ionetransport gjennom epitelcellene i svettekjertlenes utførselsganger og i luftveiene, hos friske individer og hos pasienter med CF (7).

Viskøst mukus alene forklarer ikke hele patogenesen ved lungesykdom hos CF-pasienter. I tillegg er det en forsterket, men ineffektiv, inflammasjon i luftveiene. Denne inflammasjonen er dominert av nøytrofile granulocytter og er uavhengig av infeksjon (8). Inflammasjon spiller en avgjørende rolle i ødeleggelse av lungeparenchymet og utviklingen av fibrose.

## 2.5 KLINIKK

### 2.5.1 RESPIRASJONSSYSTEMET

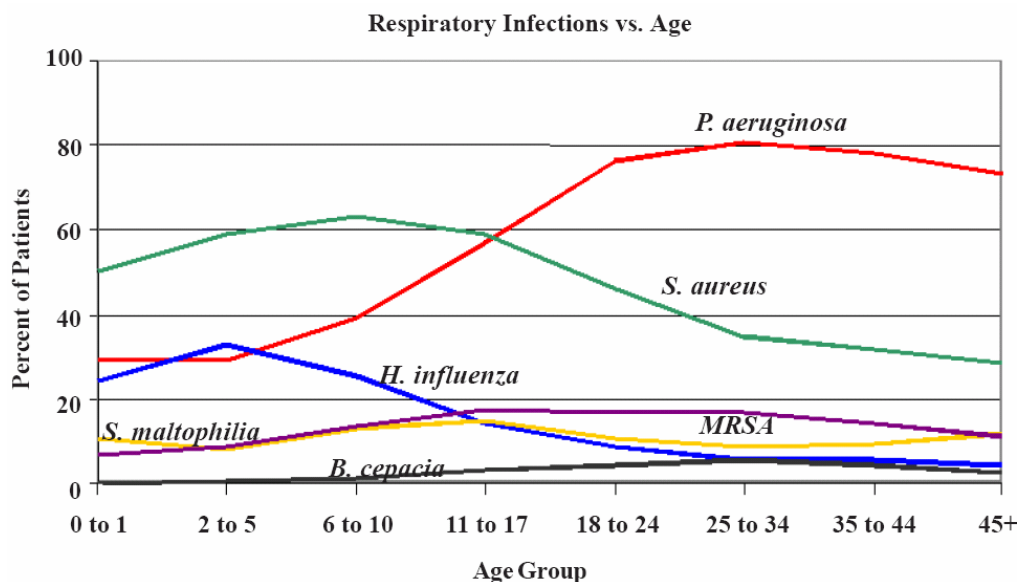
#### 2.5.1.1 Lunger

Lungene er histologisk normale ved fødsel. Men det oppstår en inflammasjon i luftveiene allerede i neonatal perioden. I tillegg blir spedbarn tidlig utsatt for bakterielle infeksjoner på grunn av retensjon av seigt mukus i luftveiene. Den inflammatoriske responsen på infeksjon i luftveiene er mye sterkere hos pasienter med CF. Det er uenighet om det er CFTR mutasjonen som fører til en inflammasjon i luftveiene og som forsterkes av infeksjoner, eller om det er

residiverende infeksjoner som opprettholder den kroniske inflammasjonstilstanden i luftveiene. Ulike studier har gitt motstridende informasjon (9). En klarhet i dette vil ha betydning for behandlingsstrategien.

Uavhengig av mekanismen, en forsterket, persisterende og langvarig inflammatorisk respons på bakterielle og virale infeksjoner er en velakseptert trekk ved lungesykdom hos pasienter med CF (10). Den kroniske inflammasjonen fører til bronkieektasier og epitelskade. Dette svekker den mukociliære transporten ytterligere og disponerer for kroniske infeksjoner.

De vanligste patogene organismene som forårsaker infeksjon i luftveiene er *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* og *Haemophilus influenzae*. *S. aureus* dominerer i tidlig barneår, mens *P. Aeruginosa* er viktigst hos voksne. *P. aeruginosa* finnes hos 80 % av de som har fylt 18 år (1). Mindre hyppige årsaker til luftveisinfeksjoner er *Stenotrophomonas maltophilia* og sent i sykdomsforløpet *Burkholderia cepacia*.



**Figur 5:** Figuren viser andelen av CF-pasienter i USA infisert med de forskjellige luftveismikrobenene fordelt på alder i 2004 (11).

Andelen av barn med kroniske luftveisinfeksjoner øker med alderen. Hyppigheten av luftveiseksaserbasjoner øker også med alderen. Klinisk manifesterer de seg som relativ fall i FEV<sub>1</sub>, nyoppståtte knatrelyder, økt hostefrekvens, hemoptyse, økt mengde ekspektorat og hos barn, manglende vektøkning (12).

Det er påvist morfologiske forandringer hos pasienter med CF relativt tidlig i sykdomsforløpet ved hjelp av høyoppløsnings computer tomografi (HRCT), i form av fortykning av veggene i luftveiene, bronkieektasier, atelektase og cyster (13). Disse skadene er mest uttalt perifert i luftveiene og fører til redusert gassutvekslingsoverflate og økt respirasjonsarbeid. De nevnte forandringene kan være tilstede uten reduksjon i FEV<sub>1</sub> og FVC.

Kronisk hypoksemi pga. nedsatt gassutveksling hos CF-pasientene fører til pulmonal hypertensjon. Pulmonal hypertensjon kan over lengre tid resultere i cor pulmonale (14). Ingen spesifikke symptomer eller tegn på hjertesykdom finnes i tidlig stadium. Det er derfor viktig å vurdere muligheten for hjertesykdom hos CF-pasientene.

Lungesykdom hos voksne CF-pasienter øker risikoen for alvorlige komplikasjoner som massiv hemoptyse, pneumothorax og akutt og kronisk lungesvikt (15). De fleste voksne CF-pasienter dør av lungesvikt. Pasienter med lungesvikt der medikamentell behandling har sviktet, vurderes for lungetransplantasjon etter bestemte kriterier (16).

Underernæring hos CF-pasienter fører til en hurtigere reduksjon i lungefunksjon målt som FEV<sub>1</sub> % (17). Både muskelsvinn og et svekket immunforsvar bidrar til forverring av lungefunksjon ved underernæring.

Allergisk bronkopulmonal aspergillose (ABPA) forekommer hos 2-8 % av CF-pasienter. Dette er en hypersensitivitetsreaksjon forårsaket av kronisk infeksjon med *Aspergillus fumigatus* i de nedre luftveiene.

#### 2.5.1.2 Nese og bihuler

Kronisk pansinusitt med infeksjon og inflammasjon er karakteristisk for cystisk fibrose. Dette kan forstås i sammenheng med resten av respirasjonssystemet. Årsaken er også her en defekt i respiratorisk epitel som kler nesekaviteten og bihulene. Dette gir tykt sekret og redusert drenering. De patogene mikrobenes er de samme som man finner i de nedre luftveiene.

Sinusitt hos CF-pasienter manifesterer seg i løpet av barndommen. Nesetetthet, neseseeret med rått lukt, hodepine, kronisk hoste og nedsatt luktesans er karakteristisk. Røntgen, CT eller MR viser karakteristiske trekk ved sinusitt assosiert med CF. Agenesen av sinus frontalis på røntgenbilde er vanlig. Homogen forstetning av sinus maxillaris og ethmoidalis på CT- og MR-bilder er karakteristisk ved sinusitt assosiert med CF.

Forekomsten av polypper i nesen og bihuler er økt hos CF-pasienter. Polyppene kan blokkere drenering fra bihulene og dermed bidra med å opprettholde og forverre sinusitt. Store polypper kan gi pustevansker. Polyppene fjernes kirurgisk.

### 2.5.2 FORDØYELSESSYSTEMET

#### 2.5.2.1 Pankreas

Den eksokrine delen av pankreas seccernerer en bikarbonatrik væske, som inneholder fordøyelsesenzymer, ut i tynntarmen. Eksokrin pankreassvikt finnes hos 85-90 % av pasienter med CF (18). Defekt i CFTR fører til lavere bikarbonatinnhold og redusert volum av pankreassekretet (19). Dette gir sekretet høy viskositet. Resultatet blir tilstopping av utførselsgangene og retensjon av proenzymene. Aktivisering av disse proenzymene i utførselsgangene fører til ødeleggelse og fibrose av kjertlene, fettvevsinfiltrasjon og cystedannelse (1).

Mangel på fordøyelsesenzymene i tarmen resulterer i mangelfull nedbrytning og opptak av fett og proteiner. Redusert opptak av fett i tynntarmen gir steatoré. Enzymtilskudd i form av tabletter blir nødvendig for å unngå vekstretardasjon og underernæring. I tillegg blir det aktuelt med ekstra tilførsel av de fettløselige vitaminene A, D, E og K.

Assosiasjonen mellom genotype og fenotype hos CF-pasienter er sterkest for pankreassvikt. De mest alvorlige mutasjonene hos CF-pasientene gir tidlig pankreassvikt med uttalt lungesykdom og dårligst prognose (klassisk CF, se nedenfor). Pasienter med "milde"

genotyper har tilstrekkelig fordøyelsesenzymsekresjon initialt til å unngå steatoré, har bedre lungefunksjon, mindre klorkonsentrasjon i svette og bedre prognose (ikke-klassisk CF). Disse pasientene har derimot økt forekomst av pankreatitt (3).

De Langerhanske øyene er initialt intakte hos CF-pasienter. Men deres antall minker med økende alder og generell ødeleggelse av pankreas. Høyere levealder hos pasienter med CF har derfor ført til økt prevalens av cystisk fibrose relatert diabetes mellitus (CFRD). I tillegg til risiko for mikro- og makrovaskulære komplikasjoner, fører diabetes hos pasienter med CF til redusert lungefunksjon og økt mortalitet (20). Derfor er det viktig at redusert glukosetoleranse blir oppdaget så tidlig som mulig, slik at prognosen for CF-pasientene kan forbedres.

#### 2.5.2.2 Lever og galleveier

Med økende levealder er alvorlig leversykdom blitt en viktig komplikasjon hos pasienter med CF. Unormal CFTR er uttrykt i gallegangsepitelet både i intrahepatiske og ekstrahepatiske galleganger, inkludert epitelet i galleblæren (21). Dette øker viskositeten av gallen, forandrer dens sammensetning og gjør den mindre alkalisk. Den tykke og unormale gallen blokkerer gallegangene og fører til en progressiv fibrose av de intrahepatiske gallegangene. Levercirrhose er etter lungeaffeksjon, den hyppigste årsaken til at pasienter med CF dør (22).

Den vanligste kliniske manifestasjon av leversykdom er funn av hepatomegali. Ikterus er vanligvis fraværende, bortsett fra hos dem med neonatal cholestase eller ved uttalt levercirrhose (23). Forøvrig er det sparsomt med tegn på leversykdom i tidlig stadium, noe som sannsynligvis bidrar til at prevalensen er underrapportert. Leversykdom oppdages ved hjelp av rutinemessig klinisk undersøkelse, måling av biokjemiske levermarkører og ultralyd. Levermarkører er forhøyet hos opptil en tredel av pasientene med CF, med eller uten kliniske tegn på leversykdom.

Manifestasjoner av langt kommet leversykdom er komplikasjoner til portal hypertensjon. Dette innbefatter blødning fra varicer i øsofagus og andre segmenter av gastrointestinaltraktus som gir hematemese, melena og jernmangelanemi.

Galleblærepatologi innbefatter en liten og dårlig fungerende galleblære hos omtrent 30 % av CF-pasientene, og gallestein og kolecystitt hos opptil 10 % av CF-pasientene.

#### 2.5.2.3 Gastrointestinaltraktus

I mange deler av gastrointestinaltraktus er CFTR den eneste apikale kloridkanalen, hvilket er avgjørende for sekresjonen av klorid, og dermed sekundært vannsekresjon til lumen av tarmene (24). Defekt i CFTR er derfor grunnlaget for obstruksjon av tarmene forårsaket av tykt og hardt tarminnhold. De rapporterte gastrointestinale manifestasjonene av CF innbefatter mekoniumileus, rektal prolaps, konstipasjon, invaginasjon, Distal Intestinal Obstruction Syndrome (DIOS), appendisitt, fibroserende kolonopati, gastroøsefageal refluks og økt insidens av Crohn's sykdom (25).

#### 2.5.3 SVETTEKJERTLER

Selv om svettekjertlene hos pasienter med CF er strukturell normale gjennom hele sykdomsforløpet, har svetten en høy konsentrasjon av natriumklorid. Patofysiologien er diskutert ovenfor. Høy konsentrasjon av klor i svette er diagnostisk for CF. Tap av salter i

svette øker risikoen for dehydrering og metabolsk alkalose. Mangel på salter reduserer evnen til å svette og nedsetter dermed kroppens evne til å kvitte seg med varme, spesielt ved feber, hard fysisk aktivitet og høye temperaturer.

#### 2.5.4 INFERTILITET

De aller fleste voksne menn (99 %) med CF lider av medfødt bilateral mangel på ductus deferens, som fører til azoospermi. Potensen og spermatogenesisen er imidlertid normal. Prevalensen av medfødt bilateral mangel på ductus deferens hos infertile menn uten CF er 2 %, og er assosiert med mutasjoner i CFTR-genet (26).

### 2.6 DIAGNOSE

De diagnostiske kriteriene for cystisk fibrose er (27):

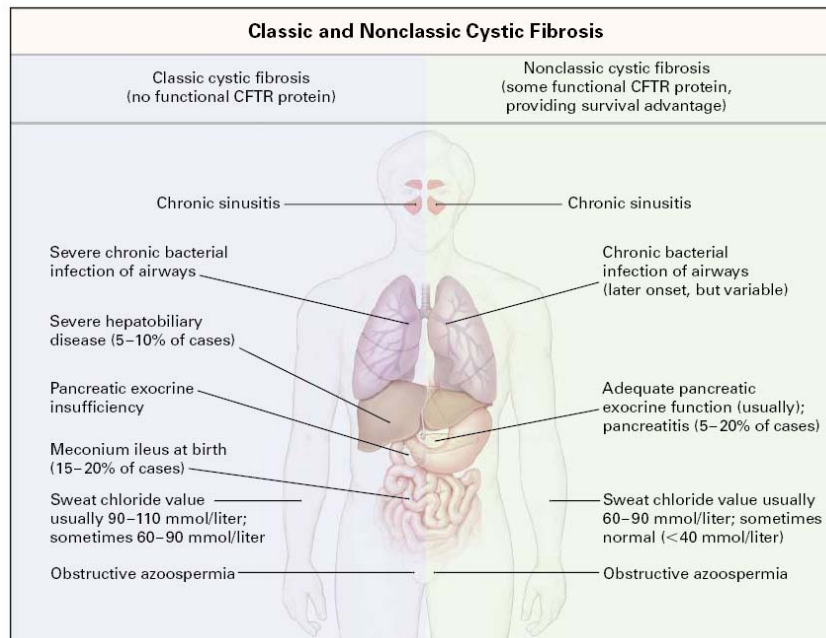
- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1) En eller flere fenotypiske trekk eller cystisk fibrose i familien eller positiv neonatal screening test (immunoreaktiv trypsinogen (IRT) i blod, utføres ikke i Norge)<br/>OG</li><li>2) positiv svettetest (klorid konsentrasjon &gt; 60 mmol/L) eller identifisering av to CFTR-mutasjoner eller påvisning av unormal ionetransport over neseepitelet (utføres ikke i Norge)</li></ol> |
|---|

**Figur 6:** Diagnostiske kriterier for cystisk fibrose.

Fenotypiske trekk forenlig med CF diagnose:

- **Respirasjonssystemet**
  1. luftveisinfeksjoner
  2. kronisk produktiv hoste
  3. sinusitt
  4. fingerklubbing
  5. nesepolypper
- **Gastrointestinaltraktus**
  1. eksokrin pankreassvikt
  2. malabsorpsjon
  3. veksthemming
  4. mangel på fettløselige vitaminer
  5. mekoniumileus
  6. levercirrhose
- **Salttap med metabolsk alkalose**
- **Infertilitet forårsaket av obstruktiv azoospermi**

De kliniske manifestasjonene kan variere i betydelig grad og gjøre diagnostikken vanskelig. Noen pasienter har alle de klassiske kliniske manifestasjonene fra barndommen av og har derfor dårlig prognose, mens andre kan ha få og til og med atypiske sykdomstrekk, selv om de har to CFTR-mutasjoner (28). Dette fører ofte til at diagnosen stilles mange år etter fødselen.



**Figur 7:** Kliniske trekk ved klassisk og ikke-klassisk cystisk fibrose (29).

Den første gruppen har såkalt klassisk eller typisk CF, mens den siste gruppen har ikke-klassisk eller atypisk CF. Det er viktig å skille mellom disse to kategoriene av pasienter med tanke på behandling og prognose.

## 2.7 BEHANDLING

Behandling av CF krever en tverrfaglig tilnærming. Medikamentell behandling, lungefysioterapi og adekvat ernæring er grunnleggende elementer i behandling av CF.

Den medikamentelle behandlingen for luftveissykdom innbefatter antibiotika, både profylaktisk og terapeutisk, bronkodilatorer, glukokortikoider og slimløsende midler. Lungefysioterapi brukes for å tømme luftveiene for sekret, men dokumentert effekt av denne behandlingen mangler (30).

Man må som lege aldri glemme de psykososiale aspektene ved å leve med en sykdom som reduserer livskvaliteten og levealderen.

## 2.8 ERNÆRING

Tre viktige faktorer bidrar med å øke risikoen for underernæring hos CF-pasienter:

- 1) Pasienter med CF har økt energibehov. Årsaken er økt respirasjonsarbeid pga. nedsatt lungefunksjon og kroniske lungeinfeksjoner. Kroniske infeksjoner fører til økt forbruk

av kroppens energireserver med økt fett- og proteinnedbrytning som resultat. Økt energiforbruk kan muligens også forklares på grunnlag av genetisk defekt.

- 2) Pankreassvikt fører til redusert absorpsjon av fett, proteiner og fettløselige vitaminer hos CF-pasienter.
- 3) Kroniske lungeinfeksjoner fører til nedsatt appetitt.

Underernæring hos CF-pasienter er assosiert med redusert lungefunksjon (17). Redusert lungefunksjon øker mortaliteten. Barn risikerer veksthemming. CF-pasienter med pankreassvikt må få enzymtilskudd og tilført fettløselige vitaminer. Det er nødvendig med et daglig kaloriinntak som er 20-50 % større enn hos friske individer. Dette innebærer bl.a. inntak av større mengder fett enn det som anbefales for friske individer. Sondeernæring kan bli nødvendig ved uttalt sykdom.

## **2.9 PROGNOSE**

Levealderen hos CF-pasienter har økt dramatisk de siste tiårene takket være bl.a. fremskritt innen antibiotikabehandling som reduserer dødeligheten pga. lungeinfeksjoner. I tillegg bidrar sannsynligvis den økte fokus på ernæring til høyere levealder. Barn født i dag med CF kan forvente å leve i minst 40 år.

## **3. DIABETES MELLITUS**

### **3.1 DEFINISJON**

Diabetes mellitus er en metabolsk sykdom karakterisert av hyperglykemi med forstyrrelse av karbohydrat-, fett- og proteinmetabolisme som er forårsaket insulinmangel, insulinresistens eller begge deler (31).

### **3.2 INSULINETS FYSIOLOGI**

For å forstå den unormale metabolismen ved diabetes mellitus er det nødvendig å ha kunnskap om insulinets funksjon i kroppen. Insulin er et anabolt hormon. Det produseres og lagres i  $\beta$ -cellene i de Langerhanske øyene i pankreas. Stimulus for syntese og sekresjon av insulin er stigning av blodglukose. Insulinets oppgaver er:

- Transportere glukose og aminosyrer inn i cellene
- Produksjon av glykogen i lever og skjelettmuskulatur
- Omdanning av glukose til triglyserider
- Proteinsyntese
- Nukleinsyresyntese

Insulin påvirker målcellene ved å binde seg til insulinreseptor i cellenes plasmamembran. Reseptoren er koplet til tyrosin kinase som via intracellulær signaloverføring påvirker cellenes metabolisme. Målcellene for insulin er først og fremst leverceller, muskelceller og fettceller.

### 3.3 KOMPLIKASJONER

Ukontrollert eller ubehandlet kan diabetes mellitus føre til ketoacidose eller hyperosmolær hyperglykemi, som er livstruende tilstander karakterisert av uttalt hyperglykemi, henholdsvis med eller uten ketoacidose. Hypoglykemi er et annet akutt og potensiell livstruende komplikasjon ved behandling hos diabetes pasienter. Kronisk hyperglykemi er assosiert med skader og svikt av organer som øyne, nyrer, hjerte, nerver og blodårer.

### 3.4 KLASSIFISERING

Diabetes mellitus inndeles i typer basert på etiologi og patogenese. Hovedtypene av diabetes er ifølge American Diabetes Association (ADA) (32):

- Diabetes mellitus type 1 (DM type 1)
- Diabetes mellitus type 2 (DM type 2)
- Andre spesifikke former for diabetes
  1. Genetisk defekt i  $\beta$ -celle funksjon
    - maturity-onset diabetes of young (MODY)
    - mutasjoner i forskjellige gener fører til manglende sekresjon av insulin, men insulinsensitiviteten er normal.
  2. Genetisk defekt i insulin virkning
    - mutasjoner i insulinreseptor-gener eller i gener som er ansvarlig for intracellulær signaloverføring
  3. Sykdommer i eksokrin pankreas
    - cystisk fibrose relatert diabetes
    - pankreatitt
    - cancer pancreaticus
  4. Endokrine sykdommer
    - feokromocytom
    - akromegali
  5. Medikamentutløst
    - tiazider
    - glukokortikoider
  6. Infeksjoner
    - medfødt rubella
    - cytomegalovirus
  7. Genetiske syndromer assosiert med diabetes
    - Down's syndrom
    - Klinefelter's syndrom
- Svangerskapsdiabetes

**Figur 8:** Inndeling av diabetes mellitus basert på etiologi og patogenese (ADA).

#### 3.4.1 DIABETES MELLITUS TYPE 1

DM type 1 er forårsaket av autoimmun ødeleggelse av  $\beta$ -cellene i de Langerhanske øyene i pankreas. Arvelig disposisjon og sykdomsutløsende miljøfaktorer i form av virale infeksjoner bidrar til sykdomsutviklingen. Dette fører til en absolutt mangel på insulin. Plutselig hyperglykemi og påfølgende ketoacidose er karakteristisk. Pasienter med DM type 1 trenger derfor insulinbehandling for å overleve.



### 3.4.2 DIABETES MELLITUS TYPE 2

DM type 2 er den hyppigst forekommende typen av diabetes. Cellenes følsomhet for insulin er redusert pga. overvekt. Dette kalles insulinresistens og er sammen med en relativ insulinmangel det karakteristiske trekket ved DM type 2. Risikoen for sykdom øker med alder og familiær disposisjon. Pasienter med DM type 2 har ofte i tillegg hypertensjon, hyperlipidemi og er fysisk inaktive.

I startfasen klarer  $\beta$ -cellene å kompensere for insulinresistensen ved å øke sin produksjon av insulin, men til slutt blir insulinresistensen såpass uttalt at pankreas ikke klarer å kompensere ved å øke insulinproduksjonen. Dermed utvikles diabetes. Med tiden kan  $\beta$ -cellene bli sekretorisk defekte, og dermed utvikles en absolutt insulinmangel som krever insulinbehandling i likhet med type 1-diabetikere. Hvis  $\beta$ -cellene utsettes for høye glukoseverdier over lengre tid, kan de bli ufølsomme for hyperglykemi, en tilstand som kalles glukosetoksitet.

### 3.4.3. SVANGERSKAPSDIABETES

Svangerskap, i likhet med overvekt, fører til at cellenes følsomhet for insulin reduseres. Svangerskapsdiabetes er en forbigående tilstand.

### 3.4.4 CYSTISK FIBROSE RELATERT DIABETES (CFRD)

ADA klassifiserer CFRD under sykdommer i eksokrin pankreas. Alle sykdommer som skader pankreas kan forårsake diabetes. Andre sykdommer i denne kategorien er pankreatitt og cancer pancreaticus.

## 3.5 DIAGNOSE

Diagnosen stilles på grunnlag av typiske symptomer og blodglukoseverdier. Vanlige symptomer ved DM type 1 er polyuri, polydipsi, polyfagi og uforklarlig vekttnap. DM type 2 kan også starte med polyuri og polydipsi, men er oftest asymptomatisk. Pasienter med DM type 2 er vanligvis overvektige. De diagnostiske kriteriene for diabetes mellitus er (33):

- Plasma(p)-glukose  $\geq 11,1$  mmol/L 2 timer etter 75 g peroral glukosebelastning
- Fastende p-glukose  $\geq 7,0$  mmol/L ved to eller flere anledninger
- Fastende p-glukose  $\geq 7,0$  mmol/L pluss tilfeldig målt p-glukose  $\geq 11,1$  mmol/L
- Tilfeldig målt p-glukose  $\geq 11,1$  mmol/L ved to eller flere anledninger pluss symptomer på diabetes

**Figur 9:** Diagnostiske kriterier for diabetes mellitus (World Health Organization, 1999).

### 3.6 KLINIKK

Hos pasienter med DM type 1 debuterer sykdommen ofte akutt med ketoacidose. Dette skjer når kroppen begynner å produsere ketonlegemer ved å bryte ned fettlagrene fordi cellene ikke klare å nyttegjøre seg av glukosen i blodet. Tidlige symptomer på ketoacidose er sterk tørste, polyuri, vekttap, kvalme, oppkast og, spesielt hos barn, magesmerter. Pusten blir etter hvert dypere og hurtigere fordi kroppen prøver å kompensere acidosen respiratorisk. Det begynner å lukte aceton fra ånden pga. ketonlegemene. Tilstanden kan i løpet få timer føre til uttalt dehydrering og gå over i koma og død.

Pasienter med DM type 2 har som nevnt tidligere sparsomt med symptomer, spesielt i begynnelsen. Diuresen øker og de opplever mild tørste som kan bli mer uttalt etter hvert. Pasientene kan med tiden bli utmattete og dehydrerte. De kan også utvikle synsforstyrrelse.

Siden  $\beta$ -cellene ved DM type 2 initialt har evne til å frigjøre en viss mengde insulin, utvikles det ikke ketoacidose, men blodglukosen kan fortsatt bli ekstremt høy og gi hyperosmolær hyperglykemi. Dette kan særlig skje når kroppen blir utsatt for stress i form av infeksjoner eller ved kortikosteroid behandling. Den forhøyede blodglukosen kan føre til dehydrering, mental forvirring og kramper.

Pasienter med DM kan også oppleve perioder med hypoglykemi. Hos DM type 1-pasienter kan det forekomme ved injeksjon av for stor dose insulin. De kan også bli hypoglykemiske hvis de spiser for lite eller driver med hardt fysisk arbeid etter insulin injeksjon. DM type 2-pasienter kan også tidlig i sykdomsforløpet oppleve hypoglykemi, ofte før de er klar over diagnosen. Dette skyldes reaktiv hypoglykemi, dvs. frigjøring av for stor mengde insulin fra pankreas i forbindelse med måltider. Dette forekommer hos overvektige personer før de utvikler DM type 2. Generelt kan symptomer på hypoglykemi være sult, skjelving, kramper, mental forvirring, svetting, hodepine, konsentrasjonsvansker, hjertebank, svimmelhet, tretthet og bevissthetstap.

### 3.7 SENKOMPLIKASJONER

Pasienter med diabetes utvikler med årene en rekke kroniske komplikasjoner som er ansvarlig for morbiditet og mortalitet. Diabetes fører til patologiske prosesser i kroppens blodkar. Disse patologiske prosessene fremskyndes ikke bare av hyperglykemien assosiert med diabetes, men også av samtidig hypertensjon som er vanlig hos diabetikere. Alle kroppens blodkar affiseres, fra aorta til de minste kapillærene.

Diabetes senkomplikasjoner inndeles i de som har sitt opphav i patologiske prosesser i arterier og arterioler, og de som forårsakes av unormale forandringer i kapillærene. Aorta, arterier og arterioler gjennomgår en akselerert aterosklerose. Disse makrovaskulære forandringene fører til hjerteinfarkt, hjerneslag og perifer aterosklerose. De mikrovaskulære forandringer fører til retinopati, nefropati og neuropati.

Høye glukoseverdier gjør at diabetespasienter er hyppigere utsatt for infeksjoner. Dette gjelder spesielt infeksjoner i hud, luftveier og urinveier. Etiologien er sannsynligvis multifaktoriell og innbefatter i tillegg til høy blodglukose også redusert perfusjon av vev grunnet aterosklerose. Høy blodglukose disponerer også for infeksjoner ved å nedsette leukocyttfunksjonen. Hyperglykemi fører også til forsinket sårtilheling.

Pasienter med diabetes dør vanligvis av hjerteinfarkt, nyresvikt, hjerneslag eller infeksjoner.

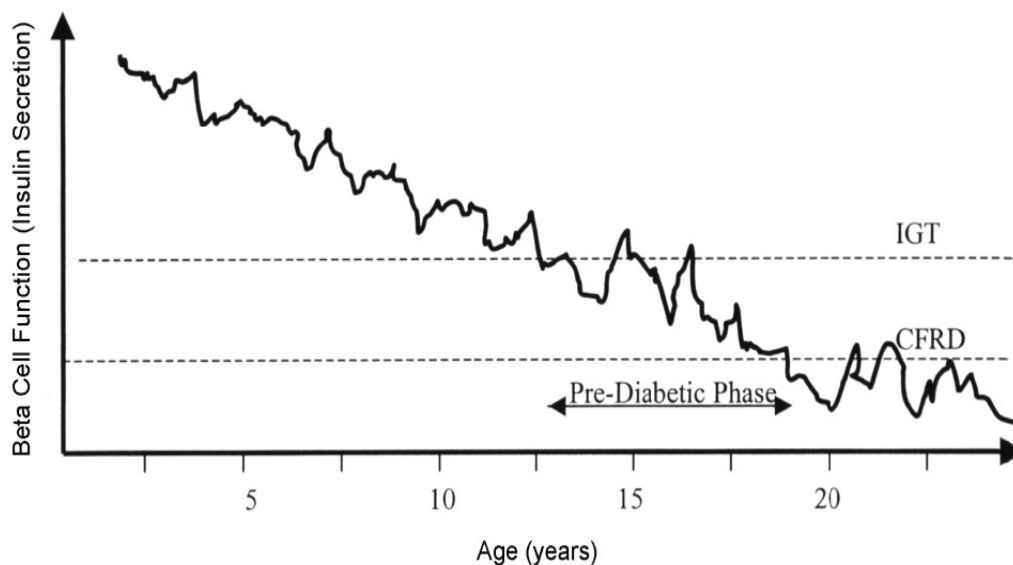
### 3.8 BEHANDLING

Pasienter med DM type 1 behandles med insulin fordi de har en absolutt insulinmangel. DM type 2 kan i en lang tid etter debut behandles med perorale antidiabetika. Dette er medisiner som stimulerer  $\beta$ -cellene til å frigjøre mer insulin, reduserer opptak av karbohydrater i tarmen, hemmer glukoneogenesen i leveren eller øker cellenes følsomhet for insulin. Med tiden reduseres  $\beta$ -cellenes evne til frigjøre insulin, og dermed blir det nødvendig med insulinterapi, enten alene eller i kombinasjon med perorale antidiabetika.

## 4. CYSTISK FIBROSE RELATERT DIABETES MELLITUS

### 4.1 INTRODUKSJON

Den økte levealderen de siste tiårene hos pasienter med CF har ført til økt hyppighet av komplikasjoner relatert til CF. Cystisk fibrose relatert diabetes mellitus (CFRD) har vært en kjent komplikasjon hos CF-pasienter i over 50 år og er den vanligste komorbiditeten ved CF (34). Gjennomsnittsalderen for debut er 18-21 år (35). Diabetes hos CF-pasienter fører ikke bare til et unormalt karbohydratstoffskifte, men også til en mer alvorlig sykdomsforløp i form av redusert lungefunksjon og nedsatt ernæringsstatus.



**Figur 10:** Grafen viser at CF-pasienter går gjennom en periode med redusert glukosetoleranse (prediabetes) før de utvikler diabetes (36).

### 4.2 EPIDEMIOLOGI

Prevalensen av CFRD øker med alderen. En undersøkelse fra 2005 viser en prevalens av CFRD på 16,9 % hos CF-pasienter over 13 år i USA og en samlet prevalens på 4,9 % ved seks forskjellige sentre i Europa (37). Hos CF-pasienter over 30 år er prevalensen av CFRD så høy som 50 % (38). Av totalt 109 voksne (>18 år) CF-pasienter som per 1.3.2007 behandles på Ullevål Universitetssykehus i Norge, har 16 pasienter CFRD som behandles med insulin

(personlig meddelelse, sykepleier Jorunn Homme). Pga. mangel på rutinemessig diagnostisk screening antar man at prevalensen av CFRD er høyere enn det som er registrert ved de forskjellige CF-sentrene.

#### **4.3 PATOFYSIOLOGI**

CFRD er ofte en kombinasjon av DM type 1 og DM type 2 (35). Både insulinmangel og insulin resistens bidrar til sykdomsutviklingen. Fibrose av de Langerhanske øyene med påfølgende redusert masse av  $\beta$ -cellene fører til redusert sekresjon av insulin. Perioder med betennelser, akutte infeksjoner og kortikosteroidbehandling bidrar til utvikling av insulin resistens (39).

#### **4.4 RISIKOFAKTORER**

Risikoen for utvikling av CFRD øker med alderen. Kvinner har noe høyere risiko enn menn. Insidensen av CFRD er høyere hos CF-pasienter med samtidig leversykdom. Man har ikke lyktes i å etablere en klar forbindelse mellom genotype og diabetes hos CF-pasienter. Men CFRD utvikles hovedsakelig hos pasienter som har eksokrin pankreassvikt. Eksokrin pankreassvikt er derimot assosiert med bestemte genotyper.

Midlertidig hyperglykemi hos CFRD-pasienter kan forekomme ved stress, infeksjoner og kortikosteroid terapi. Hyperglykemien hos CFRD-pasienter kan derfor enten være intermitterende eller bli kronisk og gi permanent CFRD. Siden en hyperglykemi kan være forbigående, bør man tilstrebe og stille diagnosen CFRD i en stabil sykdomsfase.

#### **4.5 DIABETESKOMPLIKASJONER**

CFRD-pasienter er i likhet med andre diabetespasienter utsatt for senkomplikasjoner. Mikrovaskulære komplikasjoner finnes i form av retinopati, nefropati og neuropati (40). Makrovaskulære komplikasjoner i form av hjerteinfarkt, hjerneslag og perifer aterosklerose er foreløpig ikke rapportert. Men man antar at hvis levealderen hos CFRD-pasienter øker ytterligere, så vil de oppleve makrovaskulære komplikasjoner.

Ketoacidose utvikles ekstremt sjelden hos CFRD-pasienter fordi pankreas er i stand til å frigjøre noe insulin, og det dermed ikke er en absolutt mangel på insulin. I tillegg er det i motsetning til DM type 1 liten produksjon av glukagon. Dette hindrer stimulering av ketogenese.

Hypoglykemi er uvanlig og forekommer oftest ved inntak av for mye insulin.

	Diabetes type 1	Diabetes type 2	CFRD
<b>Debutalder</b>	< 20	> 40	18-21
<b>Prevalens</b>	< 1 %	5-7 %	5-10 %
<b>Kroppsutseende</b>	Normal	Overvektig	Tynn
<b>Symptomer</b>	Ja	Sparsomme	Uvanlig
<b>Insulinsekresjon</b>	Mangler	↓	↓
<b>Insulinresistens</b>	↑	↑↑↑	↑
<b>Mikrovaskulære komplikasjoner</b>	Ja	Ja	Ja
<b>Makrovaskulære komplikasjoner</b>	Ja	Ja	?
<b>Autoimmun etiologi</b>	Ja	Nei	Nei
<b>Ketoacidose</b>	Ja	Sjelden	Sjelden
<b>Behandling</b>	Kostholdsregulering, Insulin	Kostholdsregulering, PAD, insulin	Kaloririkt kosthold, insulin

**Tabell 1:** Sammenlikning mellom DM type 1, DM type 2 og CFRD (36). PAD (perorale antidiabetika).

#### 4.6 BETYDNING AV CFRD FOR CYSTISK FIBROSE

CFRD fører til forverring av den kliniske tilstanden hos CF-pasienter. CFRD reduserer lungefunksjonen og fører til forverring av ernæringsstatus. Dette bidrar til økt morbiditet og mortalitet hos CF-pasientene.

I en tverrsnittstudie blant 7566 CF-pasienter av Koch et al. (41) ble data brukt til å sammenlikne lungefunksjon og BMI hos CFRD-pasienter med tilsvarende parametere hos CF-pasienter uten diabetes. Resultatet viste at CFRD var assosiert med signifikant dårligere lungefunksjon målt som FEV<sub>1</sub> i prosent av forventet verdi (FEV<sub>1</sub> %) og FVC i alle aldersgrupper. Gjennomsnittlig FEV<sub>1</sub> % for CFRD-pasientene og CF-pasienter uten diabetes var henholdsvis 52 og 72. BMI hos CFRD-pasienter viste seg også å være lavere i alle aldersgrupper bortsett fra hos de under 15 år, men forskjellen var mindre uttalt enn for lungefunksjon.

I en annen retrospektiv studie av Finkelstein et al., viser data fra 448 pasienter at mindre enn 25 % av CFRD-pasienter levde til de ble 30 år, mens i gruppen av pasienter med CF uten diabetes var det 60 % som levde til de ble 30 år (42).

#### 4.7 DIAGNOSE

Peroral glukosebelastning er gullstandarden for diagnostisering av diabetes mellitus. De diagnostiske kriteriene for CFRD er de samme som for de andre typene av diabetes og er nevnt tidligere. Basert på peroral glukosebelastning inndeles graden av glukoseintoleranse hos CF-pasienter i fire kategorier (35):

1. Normal glukosetoleranse	Fastende p-glukose $\leq 7,0$ mmol/L, og 2-t p-glukose $\leq 7,8$ mmol/L
2. Redusert glukosetoleranse	Fastende p-glukose $\leq 7,0$ mmol/L, og 2-t p-glukose 7,8-11,1 mmol/L
3. CFRD uten fastende hyperglykemi	Fastende p-glukose $\leq 7,0$ mmol/L, og 2-t p-glukose $\geq 11,1$ mmol/L
4. CFRD med fastende hyperglykemi	Fastende p-glukose $\geq 7,0$ mmol/L, peroral glukosebelastning ikke nødvendig

**Figur 11:** Kategorier av glukoseintoleranse hos CF-pasienter, på grunnlag av peroral glukosebelastning.

Disse kategoriene er basert på American Diabetes Foundation (ADF) sin klassifisering, med unntak av CFRD uten fastende hyperglykemi, som er en egen kategori hos CF-pasienter. De forskjellige kategoriene definerer glukosenivåer der intervensjon fører til reduksjon av senkomplikasjoner ved diabetes. Det er ikke kartlagt om disse grensene er hensiktsmessige også med tanke på å forbedre lungefunksjon, ernæringsstatus eller mortalitet hos CF-pasienter.

## 4.8 BEHANDLING

Insulinterapi er standardbehandling for pasienter med CFRD. Perorale antidiabetika anbefales ikke hos CF-pasienter. CFRD med fastende hyperglykemi er den eneste kategorien som det er konsensus om å behandle med insulin (43).

Kostholdsrådene som gis til friske diabetikere, gjelder ikke for CFRD-pasienter. CF-pasienter er avhengig av kaloririke måltider for å kunne dekke sin høye energibehov. De er avhengige av fettrike måltider og følger derfor retningslinjer for kosthold hos CF-pasienter.

# 5. RESULTATER

## 5.1 INNLEDNING

Som vi nå forstår, er det store forskjeller mellom diabetes hos CF-pasienter og diabetes hos pasienter uten CF. Diabetes hos CF-pasienter kompliserer den underliggende sykdommen ytterligere. Dette krever en annerledes tilnærming til diabetes hos CF-pasienter enn hos ellers friske diabetikere. Å forhindre senkomplikasjoner har størst prioritet ved diabetes hos ellers friske personer. Dette gjøres ved å tilstrebe en streng glykemisk kontroll ved hjelp av kosthold og medikamenter. Hos CF-pasienter er det viktigst å opprettholde en tilfredsstillende lungefunksjon og ernæringsstatus.

Vi skal nå videre i denne oppgaven konsentrere oss om selve problemstillingen og spørsmål knyttet til problemstillingen. Vi skal se om det finnes litteratur som kan besvare følgende:

1. Om det er sammenheng mellom den reduserte kliniske tilstanden som ofte observeres hos CF-pasienter i tiden før diabetes diagnosen stilles, i form av redusert lungefunksjon og ernæringsstatus, og utvikling av diabetes.
2. Om denne kliniske forverringen skyldes insulinmangel eller hyperglykemi.
3. Om tidlig insulinbehandling av CF-pasienter uten diabetes fører til en forbedring av den kliniske tilstanden i form av bedre lungefunksjon og ernæringsstatus.
4. Hvis insulin forbedrer den kliniske tilstanden, hva er årsaken til det?
5. Er det indikasjon for tidlig insulinbehandling?

## 5.2 KLINISK STATUS VED PREDIABETES OG CFRD

En rekke studier har vist at det forekommer et fall i ernæringsstatus og lungefunksjon i tiden før utvikling av diabetes og ved CFRD (40-42;44;45).

Lanng et al. (44) undersøkte kliniske parametere i en retrospektiv studie hos CF-pasienter de siste seks årene før CFRD-diagnose. 38 pasienter med CFRD ble sammenliknet med 38 CF-pasienter uten diabetes. CFRD-pasientene og kontrollene var like med hensyn på alder, kjønn og *P. aeruginosa*-infeksjon. Parametere som ble vurdert var vekt, BMI, FEV<sub>1</sub> %, FVC og mengde pankreasenzymer inntatt daglig. Statistisk signifikant forskjell mellom CFRD- og CF-gruppene ble funnet henholdsvis 4 år (vekt), 4 år (BMI), 1.25 år (FEV<sub>1</sub> %), 3 år (FVC) og 4.5 år (mengde pankreasenzymer) før diagnose av diabetes. Noe som ikke ble vurdert var tidspunktet for når pasientene gikk over fra å ha normal glukosetoleranse til redusert glukosetoleranse. I så fall kunne man ha vurdert effekten av redusert glukosetoleranse på den kliniske status.

I en fire år lang prospektiv studie av Milla et al. (45) fremlegges det data som viser at graden av fall i lungefunksjon korrelerer med graden av glukoseintoleranse hos CF-pasienter. 152 pasienter fordelt på tre kategorier av glukoseintoleranse, normal glukosetoleranse, redusert glukosetoleranse og CFRD uten fastende hyperglykemi, ble fulgt over fire år. Pasienter med CFRD uten fastende hyperglykemi opplevde størst fall i lungefunksjon målt som FEV<sub>1</sub> % og FVC. Det ble ikke observert signifikante forandringer i BMI.

En annen interessant observasjon var at pasienter med lavest endogen insulinproduksjon ved start av studien gjennomgikk størst fall i lungefunksjon. Det ble dessverre ikke samlet tilstrekkelig med data til å kunne følge forandring i glukoseintoleranse hos pasientene gjennom de fire årene. Artikkelen konkluderer med at graden av glukoseintoleranse er en viktig indikator på fremtidig lungefunksjon.

Rosenecker et al. (40) fulgte i en prospektiv multisenter studie 28 pasienter med CFRD og 28 CF-pasienter uten diabetes i fem år. CFRD-pasientene gjennomgikk en betydelig fall i FEV<sub>1</sub> % og FVC.

Det disse studiene dessverre mangler er en vurdering av den kliniske status hos CF-pasienter med redusert glukoseintoleranse i tiden før de utviklet denne sammenliknet med pasienter som ikke utvikler glukoseintoleranse. Dette er viktig med tanke på å finne ut om det er de

patologisk forhøyede glukoseverdiene som er årsaken til fall i klinisk status, eller om det er de dårligste CF-pasientene som er disponert for diabetes. Det er mulig at det første er riktig siden studier har vist at insulinbehandling fører til forbedring i den kliniske status (se nedenfor). Men det er også mulig at årsaken til den svekkede kliniske status ikke er insulinmangel, men at disse pasientene likevel opplever en forbedring grunnet insulinets anabole effekt.

Tross disse studienes manglende evne til å besvare enkelte viktige spørsmål, så viser de klart at pasienter med både redusert glukosetoleranse og CFRD opplever en statistisk signifikant forverring av sin kliniske tilstand sammenliknet med CF-pasienter med normal glukosetoleranse.

### **5.3 INSULIN, PREDIABETES OG CFRD**

Som vi har sett ovenfor, skjer det en forverring av den kliniske status hos CF-pasienter ved redusert glukosetoleranse. Studier viser at det er forsinket og redusert insulinsekresjon ved prediabetes, mens studier med hensyn på insulinresistens er mer usikre. Spørsmålet er om den kliniske forverringen hos CF-pasienter har en sammenheng med insulinmangel eller en mulig insulinresistens.

Hardin et al. (46) viste at CF-pasienter var signifikant mer insulinresistente sammenliknet med friske kontroller uansett graden av glukosetoleranse. De viste i tillegg en sterk korrelasjon mellom insulinresistens hos CF-pasienter med alle kategorier av glukoseintoleranse og redusert klinisk status.

En tverrsnittsstudie utført av Tofé et al. (47) undersøkte insulinsekresjon og insulinsensitivitet hos 50 CF-pasienter med normal glukosetoleranse, redusert glukosetoleranse eller CFRD. Pasienter med CFRD og redusert glukosetoleranse hadde betydelig lavere insulinsekresjon og betydelig høyere perifer insulinresistens sammenliknet med normal glukosetoleranse-gruppen. CFRD-gruppen kom dårligst ut. FEV<sub>1</sub> %, FVC og BMI var betydelig lavere hos pasienter med CFRD og redusert glukosetoleranse, sammenliknet med normal glukosetoleranse gruppen, men det var ingen forskjell i disse parametrene mellom CFRD-gruppen og redusert glukosetoleranse-gruppen. Konklusjonen ble at pasienter med redusert glukosetoleranse har redusert insulinsekresjon og redusert perifer insulinsensitivitet, og er i tillegg underernærte og har redusert lungefunksjon i like uttalt grad som CFRD-pasienter.

Dette tyder på at det er en sammenheng mellom insulinmangel og insulinresistens på den ene siden, og den dårlige kliniske status på den andre siden, hos CF-pasienter med redusert glukosetoleranse eller CFRD. I så fall kan dette bety at pasienter med redusert glukosetoleranse kan ha nytte av insulinbehandling med tanke på ernæringsstatus og lungefunksjon i likhet med CFRD-pasienter.

### **5.4 HVORFOR FØRER INSULINMANGEL TIL REDUSERT KLINISK STATUS?**

Hvis vi aksepterer at det er insulinmangel som fører til fall i lungefunksjon og underernæring hos CF-pasienter, hva kan i så fall være forklaringen?

Vi vet at insulin er et anabolt hormon. Det fører til økt proteinsyntese og har en hemmende effekt på proteinnedbrytning. I en studie av type 1-diabetikere er insulinmangel blitt assosiert med redusert styrke i inspiratorisk muskulatur (48). Det er mulig at insulinmangel eller insulinresistens hos CF-pasienter fører til økt proteinnedbrytning og dermed svekket



respirasjonsmuskulatur. Rafii et al. (49) undersøkte proteinmetabolisme hos CF-pasienter med forskjellig grad av glukoseintoleranse. Målet med studien var bl.a. å undersøke om glukoseintoleranse har negativ effekt på proteinmetabolisme, ernæringsstatus og kroppens energiforbruk, og om korreksjon av hyperglykemi kan forbedre eventuelle unormale funn.

Resultatene viste at glukoseintoleranse ikke hadde negativ effekt på ernæringsstatus og energiforbruk, men man fant en statistisk signifikant økning i proteinnedbrytning hos CFRD-pasienter sammenliknet med redusert glukosetoleranse-gruppen. Videre viste data at insulinbehandling hadde positiv effekt på proteinmetabolismen og ernæringsstatus (målt i vekt og fettmengde i kroppen) hos CFRD-gruppen både tre og seks måneder etter oppstart. Dette forsterker teorien om at insulinmangel fører til økt proteinnedbrytning og at dette kan motvirkes ved tidlig insulinbehandling. Det overraskende var imidlertid at ernæringsstatus ikke forverret seg med økende glukoseintoleranse. Dette kan muligens forklares ut i fra det lave antall pasienter som var med i studien. Svakheten ved studien er at det ikke ble funnet en direkte sammenheng mellom lav insulinsekresjon, økt proteinnedbrytning og nedsatt lungefunksjon. Men studien var ikke designet for å undersøke dette.

Eldre studier har vist at bedring av proteinbalansen og forbedring av ernæringsstatus stabiliserer lungefunksjonen ved eksaserbasjoner (50), og at økt netto proteinsyntese gir færre lungeinfeksjoner og hindrer fall i lungefunksjon (51). Selv om disse studiene ikke viser direkte sammenheng mellom insulinmangel, økt proteinnedbrytning og fall i lungefunksjon, viser de at en forbedret proteinmetabolisme har positiv effekt på respirasjonssystemet.

Hvilken sammenheng er det mellom patologisk forhøyede glukoseverdier og redusert lungefunksjon? Hyperglykemi har både en direkte skadelig effekt på lungene og det disponerer for lungeinfeksjoner. Begge disse faktorene forklarer fallet i lungefunksjonen ved prediabetes og CFRD.

Obduksjoner utført av Weynand et al. (52) har vist at diabetikere har en tykkere basallamina mellom alveoleepitelet og endotelet i lungekapillærene. I hvilken grad dette påvirker gassutvekslingen er usikkert. Minnete et al. (53) fant at gassutveksling var uforandret hos ti diabetikere sammenliknet med ti friske kontroller, mens en studie av Guvener et al. (54) viste diabetikere hadde redusert gassutveksling sammenliknet med friske kontroller ( $P=0,037$ ). Den samme studien viste imidlertid at det ikke var signifikant forskjell i enkle spirometriske parametere mellom de to gruppene.

Studier av dyr har vist at hyperglykemi fører til uttalte strukturelle forandringer i lungevev (55;56). Mengde interstitielt vev øker, basallamina blir tykkere, alveolene og kapillærene begynner å kollapse og det ses et økt antall makrofager i lungekapillærene. Det siste tyder på en økt inflammatorisk respons. Mekanismene bak disse skadene er kompliserte og vil ikke bli diskutert.

Hva er så årsaken til den økte infeksjonstendensen? Hyperglykemi svekker immunforsvaret ved å hemme aktiviteten til nøytrofile granulocytter, hemme proliferasjon av lymfocytter og fører også til en glykosylering av immunglobuliner (20).

## **5.5 EFFEKT AV INSULINBEHANDLING VED PREDIABETES OG CFRD**

Det finnes en rekke studier som viser forbedring av den kliniske status hos CFRD-pasienter som starter med insulinbehandling.

En retrospektiv kasus-kontrollstudie utført av Lanng et al. (57) sammenliknet 18 insulinbehandlede CFRD-pasienter med 18 CF-pasienter uten diabetes, fra seks år før til to år etter oppstart av insulinbehandling hos CFRD-gruppen. Begge gruppene var like med hensyn på alder, kjønn og kronisk infeksjon med *P. aeruginosa*. Data viste at forskjellen i BMI og FVC, mellom insulinbehandlede pasienter og kontrollene, ikke var statistisk signifikant de første seks årene. Forskjellen i FEV<sub>1</sub> %, FVC og BMI var derimot statistisk signifikant ved tidspunktet for oppstart av insulinbehandling, men denne forskjellen forsvant to år etter oppstart av insulinbehandling.

Før oppstart av insulin var antall ekspektoratprøver positive for *H. influenzae* og *S. pneumoniae*, og antall pasienter med kronisk *P. aeruginosa*-infeksjon like for begge gruppene, mens antallet ekspektoratprøver positive for *S. aureus* var av uforklarlige grunner større hos kontrollgruppen. Det ble funnet at antall ekspektoratprøver positive for *H. influenzae* og *S. pneumoniae* ble redusert sammenliknet med kontrollgruppen, mens hyppigheten av luftveisinfeksjoner med *P. aeruginosa* og *S. aureus* ikke forandret seg etter oppstart av insulinbehandling.

Forfatterne konkluderer med at insulinbehandling faktisk reduserer den kliniske forverringen og antall infeksjoner hos CFRD-pasienter og anbefaler derfor at peroral glukosebelastning utføres årlig slik at CFRD kan diagnostiseres og behandles med insulin tidligst mulig.

Nousia-Arvanitakis et al. (58) undersøkte effekten av insulinterapi i en fem år lang prospektiv studie hos 30 CF-pasienter. Hvert halvår ble intravenøs glukosebelastning utført, og BMI, FEV<sub>1</sub> %, Shwachman Score (SS) og *first-phase insulin response* (FPIR) målt.

SS er et mål på CF-pasientenes kliniske status basert på radiologiske funn, ernæringsstatus, fysisk aktivitetsnivå og funn ved klinisk undersøkelse. Maksimal poengsum er 100. FPIR er summen av seruminsulin målt etter ett og tre minutter etter en intravenøs glukosebelastning.

Seks av pasientene utviklet CFRD i løpet av denne perioden og fikk insulin. Data viste at FPIR sank i tiden før diabetes diagnosen ble stilt og at reduksjon av FPIR var assosiert med underernæring, fall i lungefunksjon og redusert SS. Seks måneder etter oppstart av insulinbehandling ble det observert en betydelig forbedring av disse parametrene (se tabell 2).

	DM diagnose	post- insulin	P
BMI	16,36 ± 1,34	19,07 ± 1,06	0,0018
FEV <sub>1</sub> %	50,66 ± 6,68	70,83 ± 5,40	0,0062
SS	66,00 ± 3,84	84,50 ± 4,41	0,0006

**Tabell 2:** Effekten av insulin hos de seks CFRD-pasientene seks måneder etter oppstart av behandlingen (58).

De seks CFRD-pasientene ble sammenliknet med seks av de andre CF-pasienter uten diabetes, men som var sammenliknbare med hensyn på alder, kjønn, pubertetsstadium, BMI, FEV<sub>1</sub> % og SS ved begynnelsen av studiet. BMI, FEV<sub>1</sub> %, FPIR og SS var signifikant redusert hos CFRD-pasienter ved diagnosetidspunkt sammenliknet med de seks kontrollene.

Finnes det studier som viser fordeler ved oppstart av insulinbehandling ved svekket klinisk status ved prediabetes eller enda tidligere?

Dobson et al. viste forbedring i klinisk status hos fire CF-pasienter som hadde normal glukosetoleranse, men med fallende lungefunksjon og vekttap, etter oppstart av insulinbehandling (59). Disse pasientene hadde imidlertid glukosenivåer over 11,1 mmol/L ved tilfeldige målinger. På grunnlag av disse observasjonene foreslås det at det gjøres studier med større antall pasienter som kan bekrefte disse resultatene. Det kan i så fall være aktuelt med oppstart av insulinbehandling på grunnlag av tilfeldig målte patologiske glukoseverdier og ikke utelukkende ved CFRD-diagnose basert på peroral glukosebelastning.

Glargin er en langtidsvirkende insulinanalog. Franzese et al. (60) undersøkte effekten av glargin på hyppigheten av lungeinfeksjoner hos pasienter med CFRD. Gruppe A bestod av fire pasienter med kronisk CFRD som ble behandlet med hurtigvirkende insulin to til tre ganger daglig og gruppe B bestod av fire pasienter med forbigående CFRD som fikk insulin bare ved infeksjoner. Begge gruppene fikk glargin en gang daglig i seks måneder. Gruppe A fikk glargin i tillegg til sin hurtigvirkende insulin. Hyppigheten av infeksjoner ble sammenliknet med en kontrollgruppe bestående av seks CF-pasienter med forbigående CFRD. Hos gruppe A sank antall infeksjoner fra  $3,75 \pm 0,5$  til  $1,75 \pm 0,9$  ( $p=0,01$ ). Hos gruppe B ble antall infeksjoner redusert fra  $2,75 \pm 0,5$  til  $1,25 \pm 0,5$  ( $P=0,001$ ). Antallet infeksjoner ble ikke redusert hos pasienter i kontrollgruppen i samme tidsperiode ( $3,3 \pm 1,2$  og  $3,1 \pm 0,4$ ). Det ble ikke registrert forandringer i BMI og FEV<sub>1</sub>, muligens pga. den korte observasjonstiden. Hypoglykemi forekom ikke under behandlingen. Forfatterne konkluderer derfor med at disse pasientene hadde insulinmangel som krevde insulinbehandling.

Bizzarri et al. (61) undersøkte effekten av glargin hos CF-pasienter med redusert glukosetoleranse påvist med peroral glukosebelastning. Seks pasienter var inkludert i studien. Median BMI z-score økte fra -0,95 til -0,5 ( $p=0,026$ ). FEV<sub>1</sub> % økte fra 72,7 til 76,7 ( $p=0,027$ ). Svakheten ved studien er det lave antall inkluderte pasienter. Men resultatene tyder på at tidlig behandling med langtidsvirkende insulin, før pasientene utvikler diabetes, kan hindre fall lungefunksjon og underernæring. Det er derfor viktig å utføre placebo-kontrollerte studier med et større antall pasienter for å kartlegge effekten av tidlig insulinbehandling hos pasienter med redusert glukosetoleranse.

## **6. DISKUSJON**

Mange av studiene som vi har gjennomgått, gir tilsynelatende sikre svar på problemstillingene og hypotesene sine. Men er disse studiene relevante for problemstillingen vår? Og kan vi svare på spørsmålene våre ut i fra resultatene disse studiene legger frem? Disse studiene er relevante for problemstillingen vår, men de gir ikke definitive svar på spørsmålene våre.

Hovedspørsmålet vårt er om det er gunstig å gi insulin til CF-pasienter før de utvikler diabetes? Vi har sett på studier som nokså utvetydig viser at den kliniske statusen hos CF-pasienter blir dårligere i årene før disse pasientene utvikler diabetes. Dette er det bred enighet om. Årsaken til denne kliniske forverringen er imidlertid usikker. Studier tyder på at både insulinmangel og hyperglykemi kan være medvirkende faktorer. I tillegg har det dukket opp et nytt spørsmål. Er det de dårligste CF-pasientene som utvikler diabetes eller er det patologisk forhøyede glukoseverdier som fører til den kliniske forverringen? Dette er det uenighet om.

For å kunne gi klare retningslinjer for tidlig insulinbehandling må man kunne påvise en klar sammenheng mellom insulinmangel og den kliniske forverringen, og man må påvise en sikker effekt av slik behandling. Det er dessverre veldig få studier som belyser disse aspektene av problemstillingen vår. De fleste studiene nevnt ovenfor handler om effekten av insulinbehandling hos CFRD-pasienter. Hos disse pasientene er det påvist en effekt av insulinbehandling i form av bedret klinisk status.

Tofé et al. (47) viste ovenfor at pasienter med CFRD og redusert glukosetoleranse hadde betydelig lavere insulinsekresjon og betydelig høyere perifer insulinresistens enn CF-pasienter med normal glukosetoleranse. Placebokontrollerte studier som er store nok med hensyn på effekt av tidlig insulinbehandling er foreløpig ikke utført. Bare slike studier vil kunne gi sikker svar på om insulinbehandling hos CF-pasienter med redusert klinisk status før de utvikler diabetes er nyttig. Mindre studier (61) har ikke gitt sikre svar.

Hvis vi godtar at insulin forbedrer den kliniske tilstanden hos CF-pasienter uten diabetes, hvilke mulige mekanismer kan i så fall ligge bak denne forbedringen? Som vi har sett, peker undersøkelser i retning av at både insulinets anabole virkning på proteinmetabolismen og den gunstige effekten av lav blodglukose, har muligens en positiv effekt på den kliniske tilstanden. Proteinsyntese forsterker skjelleltmuskulatur og lav blodglukose reduserer hyppigheten av infeksjoner hos CF-pasienter.

Hvilke indikasjoner skal vi eventuelt starte tidlig insulinbehandling på i fravær av sikre data som viser gunstig effekt? Ut i fra den litteraturen vi har studert, er vekt, BMI, FEV<sub>1</sub>, FVC, fastende blodglukose og hyppigheten av infeksjoner, viktige parametere som bør vurderes før oppstart av insulinbehandling i fravær av CFRD med fastende hyperglykemi.

## **7. KONKLUSJON**

Ut ifra den kunnskapen vi har på nåværende tidspunkt, må vi konkludere med at vi ikke har noen sikre bevis for at tidlig insulinbehandling hos CF-pasienter er gunstig med tanke på å forbedre den kliniske tilstanden. Eventuell oppstart av insulinbehandling må vurderes individuelt. Faktorer som må vurderes før slik behandling startes, er ernæringsstatus, patologisk forhøyede glukoseverdier uten diabetes og økt hyppighet av luftveisinfeksjoner med betydelig innskrenket lungefunksjon.

De foreliggende studiene på dette feltet gir oss som nevnt ikke eksplisitte svar på problemstillingen vår. Tvert imot har de ført til enda flere spørsmål. Svar på problemstillingen vår krever kontrollerte studier med et høyere antall pasienter enn det som har vært vanlig for de studiene vi har gjennomgått. Tilgjengeligheten på et tilstrekkelig antall pasienter over en lengre tidsperiode, som slike studier krever, er dessverre en begrensende faktor som foreløpig har hindret utførelsen av slike studier.

## 8. REFERANSELISTE

- (1) Turcios NL. Cystic fibrosis: an overview. *J Clin Gastroenterol* 2005 Apr;39(4):307-17.
- (2) Bienvenu T. [Cystic fibrosis: relationship between genotype and phenotype]. *Arch Pediatr* 2003 Sep;10 Suppl 2:318s-24s.
- (3) Witt H. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. *Gut* 2003 May;52 Suppl 2:ii31-ii41.
- (4) Vankeerberghen A, Cuppens H, Cassiman JJ. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: an intriguing protein with pleiotropic functions. *J Cyst Fibros* 2002 Mar;1(1):13-29.
- (5) Munthe-Kaas MC, Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH, Skinningsrud B, Haland G, Devulapalli CS, et al. CFTR gene mutations and asthma in the Norwegian Environment and Childhood Asthma study. *Respir Med* 2006 May 4.
- (6) Cohn JA, Mitchell RM, Jowell PS. The role of cystic fibrosis gene mutations in determining susceptibility to chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2004 Dec;33(4):817-37, vii.
- (7) Kumar V., Cotran R.S., Robbins S.L. *Genetic and Pediatric Diseases*. Robbins Basic Pathology. 7 ed. 2003. p. 249.
- (8) Ratjen F. What's new in CF airway inflammation: An update. *Paediatr Respir Rev* 2006;7 Suppl 1:S70-S72.
- (9) Rao S, Grigg J. New insights into pulmonary inflammation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2006 Sep;91(9):786-8.
- (10) Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003 Feb 22;361(9358):681-9.
- (11) Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2004 Annual Data Report. Bethesda, Maryland. 2004.
- (12) Rabin HR, Butler SM, Wohl ME, Geller DE, Colin AA, Schidlow DV, et al. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004 May;37(5):400-6.
- (13) Tiddens HA. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002 Sep;34(3):228-31.
- (14) Gotz MH, Burghuber OC, Salzer-Muhar U, Woloszczuk W, Weissel M, Hartter E. Cor pulmonale in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 1989;82 Suppl 16:26-31.
- (15) Schidlow DV, Taussig LM, Knowles MR. Cystic Fibrosis Foundation consensus conference report on pulmonary complications of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1993 Mar;15(3):187-98.
- (16) Liou TG, Woo MS, Cahill BC. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006 Nov;12(6):459-63.
- (17) Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax* 2002 Jul;57(7):596-601.
- (18) Robertson MB, Choe KA, Joseph PM. Review of the abdominal manifestations of cystic fibrosis in the adult patient. *Radiographics* 2006 May;26(3):679-90.
- (19) Taylor CJ, Aswani N. The pancreas in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2002 Mar;3(1):77-81.

- (20) Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros* 2004 Dec;3(4):209-22.
- (21) Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006 Jul;43 Suppl 1:S49-S55.
- (22) Lenaerts C, Lapierre C, Patriquin H, Bureau N, Lepage G, Harel F, et al. Surveillance for cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease: early ultrasound changes and predisposing factors. *J Pediatr* 2003 Sep;143(3):343-50.
- (23) Feranchak AP, Sokol RJ. Cholangiocyte biology and cystic fibrosis liver disease. *Semin Liver Dis* 2001 Nov;21(4):471-88.
- (24) Modolell I, Guarner L, Malagelada JR. Digestive system involvement in cystic fibrosis. *Pancreatology* 2002;2(1):12-6.
- (25) Fields TM, Michel SJ, Butler CL, Kriss VM, Albers SL. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in older children and adults. *AJR Am J Roentgenol* 2006 Nov;187(5):1199-203.
- (26) Claustres M. Molecular pathology of the CFTR locus in male infertility. *Reprod Biomed Online* 2005 Jan;10(1):14-41.
- (27) Elborn JS, Bradley JM. Diagnosing CF: sweat, blood and years. *Thorax* 2006 Jul;61(7):556-7.
- (28) De BK, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006 Jul;61(7):627-35.
- (29) Knowles MR, Durie PR. What is cystic fibrosis? *N Engl J Med* 2002 Aug 8;347(6):439-42.
- (30) van der SC, Prasad A, Main E. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001401.
- (31) Bardsley JK, Want LL. Overview of diabetes. *Crit Care Nurs Q* 2004 Apr;27(2):106-12.
- (32) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007 Jan;30 Suppl 1:S42-S47.
- (33) World Health Organization (WHO). *Diagnosis and Classification of Diabetes*. 1999.
- (34) Cystic Fibrosis Foundation. *Patient Registry 2001 Annual Data Report*. Bethesda, Maryland. 2001.
- (35) Moran A, Hardin D, Rodman D, Allen HF, Beall RJ, Borowitz D, et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: A consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract* 1999 Aug;45(1):61-73.
- (36) Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Understanding cystic-fibrosis-related diabetes: best thought of as insulin deficiency? *J R Soc Med* 2004;97 Suppl 44:26-35.
- (37) Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr* 2005 May;146(5):681-7.
- (38) Andersen HU, Lanng S, Pressler T, Laugesen CS, Mathiesen ER. Cystic fibrosis-related diabetes: the presence of microvascular diabetes complications. *Diabetes Care* 2006 Dec;29(12):2660-3.
- (39) Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, Gauthier L, Jeanneret A, Lavoie A, et al. Diabetes: a major comorbidity of cystic fibrosis. *Diabetes Metab* 2005 Jun;31(3 Pt 1):221-32.
- (40) Rosenecker J, Hofler R, Steinkamp G, Eichler I, Smaczny C, Ballmann M, et al. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis: the impact of diabetes mellitus on pulmonary function and clinical outcome. *Eur J Med Res* 2001 Aug 27;6(8):345-50.

- (41) Koch C, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, Mastella G, et al. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001 Nov;32(5):343-50.
- (42) Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR, Warwick WJ, Barbosa J, Wu SC, et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988 Mar;112(3):373-7.
- (43) Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004 Jan;125(1 Suppl):1S-39S.
- (44) Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1992 Sep;151(9):684-7.
- (45) Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Sep;162(3 Pt 1):891-5.
- (46) Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbough S, Seilheimer DK. Insulin resistance is associated with decreased clinical status in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1997 Jun;130(6):948-56.
- (47) Tofe S, Moreno JC, Maiz L, Alonso M, Escobar H, Barrio R. Insulin-secretion abnormalities and clinical deterioration related to impaired glucose tolerance in cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol* 2005 Feb 1;152(2):241-7.
- (48) Wanke T, Formanek D, Auinger M, Popp W, Zwick H, Irsigler K. Inspiratory muscle performance and pulmonary function changes in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1991 Jan;143(1):97-100.
- (49) Rafii M, Chapman K, Stewart C, Kelly E, Hanna A, Wilson DC, et al. Changes in response to insulin and the effects of varying glucose tolerance on whole-body protein metabolism in patients with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2005 Feb;81(2):421-6.
- (50) Shepherd RW, Holt TL, Cleghorn G, Ward LC, Isles A, Francis P. Short-term nutritional supplementation during management of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis: a controlled study, including effects of protein turnover. *Am J Clin Nutr* 1988 Aug;48(2):235-9.
- (51) Shepherd RW, Holt TL, Thomas BJ, Kay L, Isles A, Francis PJ, et al. Nutritional rehabilitation in cystic fibrosis: controlled studies of effects on nutritional growth retardation, body protein turnover, and course of pulmonary disease. *J Pediatr* 1986 Nov;109(5):788-94.
- (52) Weynand B, Jonckheere A, Frans A, Rahier J. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. *Respiration* 1999;66(1):14-9.
- (53) Minette P, Buysschaert M, Rahier J, Veriter C, Frans A. Pulmonary gas exchange in life-long nonsmoking patients with diabetes mellitus. *Respiration* 1999;66(1):20-4.
- (54) Guvener N, Tutuncu NB, Akcay S, Eyuboglu F, Gokcel A. Alveolar gas exchange in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 2003 Dec;50(6):663-7.
- (55) Popov D, Simionescu M. Structural and transport property alterations of the lung capillary endothelium in diabetes. *Ital J Anat Embryol* 2001;106(2 Suppl 1):405-12.
- (56) Popov D, Simionescu M. Alterations of lung structure in experimental diabetes, and diabetes associated with hyperlipidaemia in hamsters. *Eur Respir J* 1997 Aug;10(8):1850-8.
- (57) Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr* 1994 Aug;83(8):849-53.

- (58) Nousia-Arvanitakis S, Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M. Insulin improves clinical status of patients with cystic-fibrosis-related diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2001 May;90(5):515-9.
- (59) Dobson L, Hattersley AT, Tiley S, Elworthy S, Oades PJ, Sheldon CD. Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. *Arch Dis Child* 2002 Nov;87(5):430-1.
- (60) Franzese A, Spagnuolo MI, Sepe A, Valerio G, Mozzillo E, Raia V. Can glargine reduce the number of lung infections in patients with cystic fibrosis-related diabetes? *Diabetes Care* 2005 Sep;28(9):2333.
- (61) Bizzarri C, Lucidi V, Ciampalini P, Bella S, Russo B, Cappa M. Clinical effects of early treatment with insulin glargine in patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. *J Endocrinol Invest* 2006 Mar;29(3):RC1-RC4.